EINFLUSS VON GALLE AUF DIE EXKRETORISCHE PANKREASSEKRETION BEI RATTEN UND KATZEN

ISSA HATTAR

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0061

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL

EINFLUSS VON GALLE AUF DIE EXKRETORISCHE PANKREASSEKRETION BEI RATTEN UND KATZEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

ISSA HATTAR

aus Amman/Jordanien

München 1968

LEIDIG-Druck, 8 München 2, Dachauerstr. 46/I, Tel. 592124

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. M. M. FORELL
Mitberichterstatter:	Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan:	Professor Dr. F. MARGUTH

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Oktober 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
Methodik	
a) Ratten	9
b) Katzen	11
Im Pankreassaft vorgenommene Bestimmung	13
Berechnung der Signifikanz (P), der Standard-abweichung (s) und der Variationskoeffizienz (Vc)	14
Abkürzungen	15
Ergebnisse	
a) Ratten	16
b) Katzen	24
Diskussion	35
Zusammenfassung	39
Literaturverzeichnis	42

EINLEITUNG

Die Stimulierung der Pankreassekretion wird durch die beiden Hormone Sekretin und Pankreozymin und durch den Vagus reguliert.

Sekretin:

Im Jahre 1902 entdeckten Bayliss und Starling (4) eine Substanz, die sie aus der Duodenalschleimhaut des Hundes isolierten. In die Blutbahn injiziert, rief sie eine kräftige Pankreassekretion hervor. Dieser Effekt trat auch ein, wenn alle Nervenverbindungen des Pankreas durchtrennt waren. Damit war gezeigt, daß es sich um einen humoralen Mechanismus handelt. Sie nannten dieses Hormon "Sekretin". Die Bildungsstätten des Sekretin sind einmal die Mucosa von Duodenum und Jejunum (Friedman und Thomas) (14). Grossman (15) und Harper (18) zeigten darüberhinaus, daß es in der Pylorusregion und im Magenfundus ebenfalls zur Sekretinbildung kommt. Wang und Grossman (39) stellten fest, daß neben Salzsäure eine Reihe von Stoffen einschließlich Aminosäuren und Fettsäuren Sekretin freisetzen können. Sekretin wurde von Jorpes und Mutt (24) nahezu rein dargestellt. Nach Babkin (3) steigert Sekretin die hydrokinetische Drüsenfunktion im Sinne einer erhöhten Saft- und Bicarbonatabgabe und führt gleichzeitig zu einer Ausschwemmung gespeicherter Enzyme (washing out). Nach Christodoupoulos (6) und Delcourt (8) ist die Menge des Pankreassekretes dem Logarithmus der injizierten Sekretindosis proportional. Werner und Mutt (40) zeigten, daß ein vollkommen stöchiometrisches Verhältnis zwischen der injizierten Sekretindosis und der Bicarbonatabgabe existiert.

Pankreozymin:

Neben Sekretin wird in der Duodenalschleimhaut noch ein weiteres Hormon gebildet, das von Harper und Raper (19), 1943 entdeckt, als Pankreozymin bezeichnet wurde. Es stimuliert bevorzugt die Enzymausscheidung. Babkin (3) bezeichnet diese Stimulierbarkeit des Pankreas als dessen ekbolische Funktion. Wang und Grossman (39) zeigten, daß eine Anzahl von Nahrungsbestandteilen, vor allem Peptone, einen Anstieg der Enzymausschüttung im transplantierten Pankreas verursachen, wenn sie in den oberen Dünndarm gelangen. Deshalb sind diese Stoffe wahrscheinlich fähig, Pankreozymin freizusetzen.

Nervale Reize:

Ein Vagusreiz stellt ein schwaches Stimulans für den Saftfluß dar und regt die Enzymsekretion in hohem Maße an. Bayliss und Starling (4) berichten

in ihrer Schrift, in der sie die Entdeckung des Sekretin ankündigten, daß Atropin die Sekretinwirkung bei anästhesierten Tieren nicht unterdrückt, und man hat angenommen, daß diese für alle Umstände gelte Später wurde jedoch gezeigt (28, 38), daß Atropin eine deutliche Inhibitor-Wirkung auf das Sekretin bei nicht anästhesierten Tieren besitzt. Der Hemmeffekt des Atropin bezieht sich nicht nur auf die Enzymausschüttung, sondern auch auf den Saftfluß, indem es die Bildung und Freisetzung der Magensalzsäure blockiert, die dann als natürliches Stimulans für die Sekretinausschüttung fehlt (2, 10, 37).
Parasympathomimetika ließen die Saftmenge ansteigen, wenn sie mit kleinen Sekretindosen gegeben wurden, hatten aber keinen Einfluß auf das Volumen, wenn sie mit großen Sekretindosen verabreicht wurden (29). Eine Infusion von Sekretin gemeinsam mit Parasympathomimetika bewirkt bei Hunden starken Saftfluß und eine kontinuierliche Abgabe großer Mengen von Pankreasenzymen (26). Diese Versuche sprechen für eine Beteiligung nerval wirksamer Substanzen an der Pankreassekretion. Ihre Wirkung könnte entweder auf der Freisetzung von Hormonen oder auf einen unmittelbaren Einfluß auf die Acinuszellen und die Gangepithelien des Pankreas beruhen (16).

Galle:
Das Sekret der Leber ist vor allem durch seinen Gehalt an Gallensäuren, Cholesterin und Gallenfarbstoffen charakterisiert. Es wird fast kontinuierlich in der Leber gebildet. In der Gallenblase wird die Galle durch Rückresorption von Wasser eingedickt und für den Bedarf während der Verdauung bereitgestellt. Eine ihrer wichtigsten Funktionen ist die Emulgierung der Fette im Darm, so daß die Pankreaslipase sie besser spalten kann. Außerdem führt Galle die freien Fettsäuren in einen wasserlöslichen Zustand über, indem sich diese mit gepaarten Gallensäuren zu Choleinsäuren verbinden, die durch die Darmwand resorbiert werden können. Diese Funktionen sind allein auf die Gallensäuren zurückzuführen, die physiologischerweise in Form von Konjugaten mit Glycocoll und Taurin als Glycocholsäure und Taurocholsäure vorkommen. 9/10 der Gallensäuren werden im Darm wieder rückresorbiert, gelangen mit dem Pfortaderblut in die Leber und werden von neuem ausgeschieden (enterohepatischer Kreislauf). Die Produktion der Galle wird durch Choleretika angeregt. Ivy (21) teilte diese in zwei Gruppen:

a) Hydrocholeretika, die eine vermehrte Wassersekretion durch die Leber bewirken.
b) Echte Choleretika, die die Produktion konzentrierter Galle hervorrufen.

Alle Gallensäuren erwiesen sich als echte Choleretika. Diller und Petzel (9) zeigten, daß Trockengalle (Rindergallenpräparat) beim Menschen die Cholerese während 3 1/2 Stunden um etwa 50 % steigerte. Viskosität, sowie ausgeschiedene Bilirubin- und Gallensäuremengen nahmen ebenfalls deutlich zu. Synthetisierte Gallensäure (Decholin) erwies sich dagegen als Hydrocholeretikum. Affolter, Piller und Gubler (1) verglichen im Tierexperiment (Kaninchen) die Wirkung von Decholin, gereinigtem Sekretin und Cecekin. Decholin zeigte eindeutig und immer eine reproduzierbare Wirkung auf die Sekretionsmenge und bewirkte eine dosisabhängige Steigerung des Gallenflusses. Weder Sekretin noch Cecekin konnten eine konstante Cholerese bewirken.
Jorpes und Mitarbeiter (25) haben eine physiologische Rolle des Sekretins auf die Cholerese des Hundes für unwahrscheinlich erachtet.
Grossman und Mitarb. (17) zeigten, daß Sekretin einen hydrocholeretischen Effekt beim Menschen besitzt, allerdings ist die Sekretionssteigerung nur sehr gering.

Die Entleerung der Gallenblase wird auf nervösem und humoralem Wege ausgelöst. Ein Parasympathicusreiz bewirkt eine Zunahme des Tonus der Gallenblase, ein Sympathicusreiz eine Abnahme. Ein Hormon, das eine Kontraktion der Gallenblase hervorruft, wurde von Ivy und Oldberg (23) nachgewiesen und als Cholecystokinin bezeichnet. Seine Bildungsstätte entspricht der des Pankreozymin und es ist möglicherweise mit ihm identisch, da es bisher noch nicht von ihm getrennt werden konnte. Eine deutliche Steigerung der Saft- und Enzymsekretion des Pankreas durch die Anwesenheit von Galle im Duodenum beim Menschen zeigten Forell und Mitarb. (11, 12). Dabei stellten sie fest, daß besonders die Lipase- und Trypsinabgabe vom Ausmaß des Gallenflusses stark abhängig waren. Saft- und Amylaseausscheidung werden durch die Galle geringfügiger beeinflußt. Die starke Galle-Abhängigkeit von Lipase und Trypsin wird der physiologischen Aufgabe dieser Enzyme während der Verdauung voll gerecht.

Kuroyanagi (27) konnte beim Hund einen Anstieg der Pankreassaftabgabe um 577 % erzielen, wenn er 200 mg/kg Körpergewicht einer 20 %-igen Decholinlösung i.v. injizierte. Dieser Anstieg war nur bei gleichzeitiger Stimulierung des Pankreas mit Sekretin möglich. Der Einfluß des Decholin auf die Nüchternsekretion blieb sehr gering (43 % Anstieg). Auffallend war, daß die Wirkung des Decholin ausblieb, wenn man es als Mischinjektion mit Sekretin zusammen applizierte. Dabei betrug der Anstieg 41 %. Eine

Vagotomie beeinflußt die Wirksamkeit des Decholins fast nicht. Bei diesen Versuchen wurde der Ductus cysticus, sowie der Pylorus ligiert.

Diese Arbeit hatte zum Ziel, durch Versuche an Ratten und Katzen die Wirkung von intraduodenaler Trockengallengabe und i.v.-Applikation von Decholin auf die Pankreassekretion zu studieren.

METHODIK

Die Untersuchungen wurden an Ratten und Katzen vorgenommen.

RATTEN

Wir verwandten als Versuchstiere männliche Albinoratten vom Stamme Spraque-Dawley mit einem Gewicht von ca. 200 - 300 g. Die mit einer Einheitsdiät gefütterten Tiere wurden ca. 18 Stunden vor Versuchsbeginn nüchtern gesetzt; die Flüssigkeitsaufnahme wurde nicht eingeschränkt.

Narkose:
Als Initialnarkotikum verwandten wir Äther pro narcosi. Anschließend wurden die betäubten Tiere gewogen und erhielten dann 7 mg Numal pro 100 g Körpergewicht s.c. injiziert.
Um die zur Durchführung unserer Versuche am besten geeignete Narkose herauszufinden, erprobten wir noch andere Narkotika. Wir ermittelten an nicht operierten Tieren, in welchen Zeitabständen die verschiedenen Stadien der Narkosetiefe in Abhängigkeit von der Dosis eintraten.

Pernocton: Dieses Barbiturat hat sich wegen der äußerst unterschiedlichen Wirkung gleicher Dosen als ungeeignet erwiesen. (siehe Tab. 1)

Nembutal: Bei der eben noch tolerierten Dosis von 5 - 6 mg Nembutal pro 100 g Körpergewicht erreichten wir eine ausreichende Narkosetiefe nur für einen Zeitraum von 2 - 3 Stunden, die für die ganze Versuchsdauer von ca. 6 Stunden nicht ausreichte. (siehe Tab. 2)

Numal: Bei der Verwendung von Numal traten sehr selten die oben genannten Schwierigkeiten auf. Wir erreichten eine ausreichende Narkosetiefe über ca. 5 Stunden, die wir durch geringe zusätzliche Äthergaben auf 7 Stunden ausdehnen konnten.

Operationstechnik:
Sobald die gewünschte Narkosetiefe erreicht war, wurde die Bauchhöhle in der Medianlinie eröffnet, die Duodenalschlinge nach außen luxiert und der Ductus choledochus im Gegenlicht mit einer Kanüle (Nr. 14) punktiert.

Die Kanüle wurde mit einer Dieffenbachklemme fixiert. Da der Choledochus die Ductuli pancreatici in seinem Verlauf durch das Pankreas aufnimmt, war es notwendig, ihn möglichst schon in den ersten 1 - 3 mm seines extramuralen Verlaufes zu punktieren. Ein Polyvinylschlauch wurde dem Spritzenende der Kanüle angepaßt. Das so gewonnene Mischsekret, bestehend aus Galle und Pankreassaft, wurde stets in eisgekühlten Reagenzgläsern aufgefangen. Alle erforderlichen Injektionen wurden in eine der Schwanzvenen vorgenommen.

Ratte Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Dosis	1,5	1,5	2,0	2,2	2,2	2,4	2,5	2,6	3,0	3,0	3,0	3,4	4,0	4,0
Stad. I		30'	30	14	35	23	20	16	16	20		13		
Stad. II		40'	40	44	37	41	40	48	35	35		31		
Stad. III		50'	50	59	60	56	55	41	38	45		34		
Stad. IV			170		255	99	95		133	120				
Stad. V	30	60'		112				71			20	68	60	120

Tab. 1: P e r n o c t o n , Dosisangaben in mg/100 g Körpergewicht. Abhängigkeit der Narkosetiefe von der Dosis. Zeitangabe in Minuten. R. Nr. = Ratte Nummer ...

Stadium I: Die Ratten sind eingeschlafen, d.h. sie drehten sich bei Rückenlage nicht mehr um.

Stadium II: Reflexe auf leichtes Kneifen des Schwanzes mit einer Pinzette noch auslösbar.

Stadium III: Reflexe auch durch stärkeres Kneifen des Schwanzes nicht mehr auslösbar: Das Tier ist operabel.

Stadium IV: Die Tiere sind aufgewacht.

Stadium V: Exitus.

R. Nr.	15	16	17	18	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Dosis	2	4	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7
Stad. I	25'	20	6	18	11	14	8	15	7	12	12	15	12	21	9	10	9
Stad. II			27'	24	21	24	34	27	11	28	24	27	14	32	15	16	12
Stad. III			31'	43	38	41	44	40	19	45	37	40	27	83	24	22	18
Stad. IV	79'	55	130	133			138	205		168		145	204	238			
Stad. V					135'	143			139		182				48	40	285

Tab. 2: N e m b u t a l , Dosisangaben in mg/100 g Körpergewicht. Abhängigkeit der Narkosetiefe von der Dosis. Zeitangabe in Minuten. R. Nr. = Ratte Nummer ... Stadium I - V der Narkosetiefe siehe Tab. 1

Methode zur Gewinnung von Pankreassekret bei KATZEN

Diese Versuche wurden an Katzen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 3 kg durchgeführt. 18 Stunden vor Versuchsbeginn wurden die Tiere nüchtern gesetzt bei uneingeschränkter Flüssigkeitszufuhr.

Narkose:

Als Initial-Narkotikum verwandten wir Äther pro narcosi. Anschließend wurden die betäubten Tiere gewogen und erhielten je nach ihrer Konstitution bis zu 150 mg Pernocton pro kg Körpergewicht i.m. injiziert. Etwa 20 min. p.i. sind die Tiere operabel. Die von uns gewählte Dosis garantiert eine ausreichende Narkosetiefe für mindestens 8 Stunden. Die meisten Tiere schlafen jedoch wesentlich länger. Pernocton kann in Dosen von 10 mg pro kg Körpergewicht gefahrlos i.v. nachinjiziert werden. Bei eintretender Kreislaufinsuffizienz können die Tiere meist mit Gaben von geringen Mengen Effortil i.v. am Leben gehalten werden.

Operationstechnik:

Zunächst nahmen wir - sofern die Atmung normal war - eine Sectio der Vena saphena magna vor und banden eine 1 mm starke Venüle ein, die über einen Dreiwegehahn mit einer NaCl-Infusion verbunden war. Die sehr langsam laufende Infusion dient nur dazu, die Vene offen zu halten, damit über den Dreiwegehahn Sekretionshormone injiziert werden können. Danach wurde eine Tracheotomie durchgeführt und ein Schlauch (ca. 5 mm dick) in die Trachea gelegt. Im äußeren Ende des Trachealschlauches befindet sich eine starke

Kanüle, die aus einer O_2-Flasche Sauerstoff in den Schlauch strömen läßt (0,5 - 1 Liter pro min.). Die Katzen konnten so ungehindert ein- und ausatmen, erhalten aber doch eine gewisse Menge Sauerstoff. Außerdem war die Gefahr der Aspiration von Erbrochenem ausgeschlossen. Dann wurden die Tiere mittels eines Medianschnittes laparatomiert. Nach Durchtrennung der subkutanen Fettschicht wurde die Bauchhöhle eröffnet, der Ductus Choledochus im Ligamentum hepatoduodenale aufgesucht und mit einer 1 mm Venüle drainiert. Die Venüle wurde zusätzlich durch eine Naht am Herausrutschen gehindert. Die PVC-Schläuche sitzen jedoch relativ fest, weil sie durch die Ligaturen leicht eingedellt werden.
Im Gegensatz zum Ductus choledochus, der im Ligamentum hepatoduodenale oberflächlich sichtbar ist, war das Aufsuchen des Ductus pancreaticus wesentlich schwieriger. Grundsätzlich war er 5 - 6 mm caudal des Choledochus zu finden. An dieser Stelle wurde das Pankreas mit einer anatomischen Pinzette vom Duodenum abgespreizt. Dann wurde die Pankreaskapsel eingerissen und der Ductus pancreaticus freipräpariert. Größere Blutungen konnten meist vermieden werden, kleinere wurden durch Kompression gestillt. Eine 0,5 mm Venüle wurde dann in den Ductus eingebunden.
Entsprechend der beiden Pankreaslappen erfolgt immer eine Aufspaltung des Ductus Wirsungeanus in zwei Gänge. Die Venüle darf daher nur in die ersten 4 - 5 mm des extramuralen Verlaufes des Ductus eingebunden werden. Anschließend wurde mit dem Thermokauter das Duodenum eröffnet, um Lösungen in den Darm einbringen zu können. Eine 1 mm starke Venüle wurde in die Öffnung geschoben und an der Bauchwand fixiert. Ihr äußeres Ende mündete über eine Kanüle in einer Spritze ohne Stempel, die in einem Stativ etwa 30 cm über der Katze senkrecht eingespannt war. Die Lösungen liefen - wenn sie nicht zu viscös waren - allein durch den hydrostatischen Druck in das Duodenum.

Nach beendeter Operation warteten wir zusätzlich noch 30 Minuten bis zum Versuchsbeginn, damit die durch die Manipulationen gesetzten Reize weitgehend abklingen konnten.

Im Pankreassaft vorgenommene Bestimmungen

1) Messen der Saftmenge in ml.
2) Bestimmung des pH-Wertes mittels Indikatorpapier.
3) Bicarbonatbestimmung nach Scribner und Caillouette (36).
4) Enzymbestimmungen:
   a) Analyse nach Schön (35). Die Amylaseaktivität wird durch die in 15 min. bei 37° C aus Stärke freigesetzte Maltosemenge in g pro ml Pankreassaft bestimmt.
   b) Lipase nach Schön (35). Die Lipaseaktivität wird angegeben in mg beta-Naphtol, das bei 37° C in 30 min. aus Naphtylolcat von 1 ml Pankreassaft freigesetzt wird.
   c) Trypsin:
      aa) bei Rattensekret erfolgt die Bestimmung nach Nachlaß und Sellig-man (31) in der Modifikation von Bratton und Marshall (5) und Schön et al. (34) mit dem für Trypsin spezifischen Substrat N-Benzoyl-DL-Arginin-beta-Naphtylamid-Hydrochl. von Riedel und Wünsch (32). Als Farbreagens wurde N-(1-Naphtyl)-äthylen-diamin-dihydrochl. verwandt. Die Trypsinmenge wird angegeben in gamma Trypsinaktivität pro ml Saft.
      bb) bei Katzen wurde zuerst das Trypsinogen mittels Enterokinase zu Trypsin aktiviert. Hierbei wurde Enterokinase, Ca^{++} und Trispuffer (pH 7,8) in bestimmten Mengen zum Sekretansatz hinzugegeben und 10 min. bei 37° C vorinkubiert und maximal aktiviert. Die Bestimmung des Trypsins erfolgt dann nach der von Roman und Mitarb. (33) angegebenen Methode, wobei als Substrat Benzoyl-DL-Arginin-p-nitro-anilid-hydrochl. (B A P A) verwandt wurde. Die Trypsinmenge wird angegeben in gamma kristallines Trypsin (Zweimal kristallisiertes Trypsin von der Firma Worthington, USA).

Berechnung der Standardabweichung (s), der Variationskoeffizienz (Vc) und der Signifikanz (P)

$$s^2 = \frac{1}{N - 1} \left(S(x^2) - \frac{(Sx)^2}{N} \right)$$

$$Vc = \frac{s \cdot 100}{\bar{X}} \quad \%$$

$$t = \frac{\bar{X}' - \bar{X}}{s_D}, \quad \text{Freiheitsgrad } n = N + N - 2$$

$$s^2_{x,x'} = \frac{S(x^2) - \bar{X} S(x) + S(x'^2) - \bar{X}' S(x')}{N + N' - 2}$$

$$s_D^2 = \frac{s^2_{x,x'}}{N'} + \frac{s^2_{x,x'}}{N}$$

Zeichenerklärung:

s	=	Standardabweichung
s_D	=	Standardabweichung der Mittelwertdifferenz
$\bar{X}$	=	Mittelwert des ersten Kollektives
$\bar{X}'$	=	Mittelwert des zweiten Kollektives
$s^2_{x,x'}$	=	gemeinsame Streuung der beiden Kollektive
$S(x)$	=	Summe der Einzelwerte
$S(x^2)$	=	Summe der Quadrate der Einzelwerte
$(Sx)^2$	=	Quadrate der Summe der Einzelwerte
t	=	Abweichung
N	=	Anzahl der Fälle

Abkürzungen:

Nü	=	Nüchternsekretion
S_I	=	Sekretion nach Sekretinreiz
S^{II}	=	Sekretion nach dem 1. Sekretinreiz
	=	Sekretion nach dem 2. Sekretinreiz
TG	=	Sekretion nach Trockengallenreiz
STG	=	Sekretion nach Sekretin- + Trockengallenreiz
SP	=	Sekretin- Pankreozyminreiz, bei Ratten=2E S + 3E P bei Katzen= 30E S + 30E P
$\bar{x}$	=	Mittelwert

ERGEBNISSE

a) RATTEN

Nüchternsekretion:

Hirsch und Mitarb. (20) zeigten, daß Ratten eine irreguläre Nüchternsekretion besitzen. Die Saftmengen schwankten zwischen 0,019 und 0,438 µl pro min., der Gesamtproteingehalt zwischen 29 und 89 gamma pro µl. Dabei war der Proteingehalt der Saftmenge nicht proportional. In unseren Versuchen verglichen wir zunächst bei 69 Tieren die Nüchternsekretion der ersten 30 min.-Fraktionen. Die Saftmengen lagen zwischen 0,25 und 0,7 ml pro 30 Minuten, mit einem Mittelwert von 0,356 ml/30 min. Der Vc betrug 96 %. Die Trypsinmengen schwankten zwischen 20 und 1900 gamma pro 30 min., mit einem Mittelwert von 455 gamma/30 min., der Vc betrug 106 %.

Zusätzlich beobachteten wir den Verlauf der Nüchternsekretion bei vier Tieren über mehrere Stunden. Dabei konnten wir große Schwankungen feststellen, die aus den in Tab. 3 angegebenen Werten ersichtlich sind.

Zeit in min.	30	30	30	30	30	30	30	30
	Saftmenge (ml)							
1. Ratte	0,25	0,3	0,35	0,3	0,25	0,35	0,3	0,35
2. Ratte	0,3	0,25	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3	0,45
3. Ratte	0,7	0,6	0,4	0,6	0,5			
4. Ratte	0,35	0,3	0,35	0,2	0,4			
	Trypsin (gamma)							
1. Ratte	85	60	56	42	20	23	21	20
2. Ratte	100	8	33	16	14	36	93	310
3. Ratte	189	135	350	208	54			
4. Ratte	58	100	76	29	40			

Tab. 3: Verlauf der Nüchternsekretion bei 4 Tieren über mehrere Stunden

Sekretin:

Um die Saftabgabe und Enzymausschüttung nach Sekretinapplikation genau zu beurteilen, wurden bei 20 Versuchstieren folgende Untersuchungen gemacht.

Nach einer halben Stunde Nüchternsekretion wurde dreimal die gleiche Sekretindosis im Abstand von je 1 Stunde verschiedenen Rattenkollektiven verabreicht, wobei wir Dosen von 0,05 E S bis 3 E S wählten. Da der Sekretinreiz bei Ratten nach 30 min. abklingt, betrachteten wir die darauf folgenden 30 min. -Fraktionen als Nüchternsekretion.

Saft:

Wie aus Tab. 4 ersichtlich, bewirkt Sekretin einen deutlichen Saftanstieg, der aber nicht von der Sekretindosis abhängig ist.

	Nü	0,5E S	1E S	1,5E S	2E S	3E S
	n=66 bei 20 Tieren	n=6 bei 2 Tieren	n=9 bei 3 Tieren	n=9 bei 3 Tieren	n=19 bei 9 Tieren	n=8 bei 4 Tieren
$\bar{x}$	0,30	0,36	0,37	0,35	0,37	0,38
2-sigma-Bereich	0,18 - 0,43	0,18 - 0,53	0,12 - 0,62	0,19 - 0,51	0,21 - 0,53	0,14 - 0,63
Vc	20 %	24 %	37 %	22 %	22 %	39 %

Tab. 4: Mittelwerte der Saftmengen (ml/30 min.), deren Abweichungen und Varianz, bei Ratten nach Sekretin in verschiedenen Dosen. n = Zahl der Reize.

Trypsin:

Wie aus Tab. 5 und der Darstellung der Mittelwerte des Trypsin in einer Dosiswirkungskurve (Abb. 1) ersichtlich ist, konnten wir bemerkenswerterweise feststellen, daß die Trypsinabgabe dem Logarithmus der Sekretindosis proportional ist. Zudem konnte beobachtet werden, daß der Vc der Trypsinabgabe nach Sekretin im Verhältnis zur Nüchternsekretion stark abnimmt.

	Nü	0,5E S	1E S	1,5E S	2E S	3E S
	n=66	n=6	n=9	n=9	n=19	n=8
$\bar{x}$	418	725	981	1090	1176	1274
2 sigma-Bereich	0-1109	274-1174	34-1938	400-1784	706-1646	188-2364
Vc	83 %	31 %	48 %	32 %	20 %	39 %
proz. Anstiege	100 %	173 %	234 %	260 %	280 %	305 %

Tab. 5: Mittelwerte der Trypsinausschüttung (gamma/30 min.), deren Abweichungen und Varianz, bei Ratten nach Sekretin in verschiedenen Dosen. n = Zahl der Reize.
Zahl der Versuchstiere = 20.

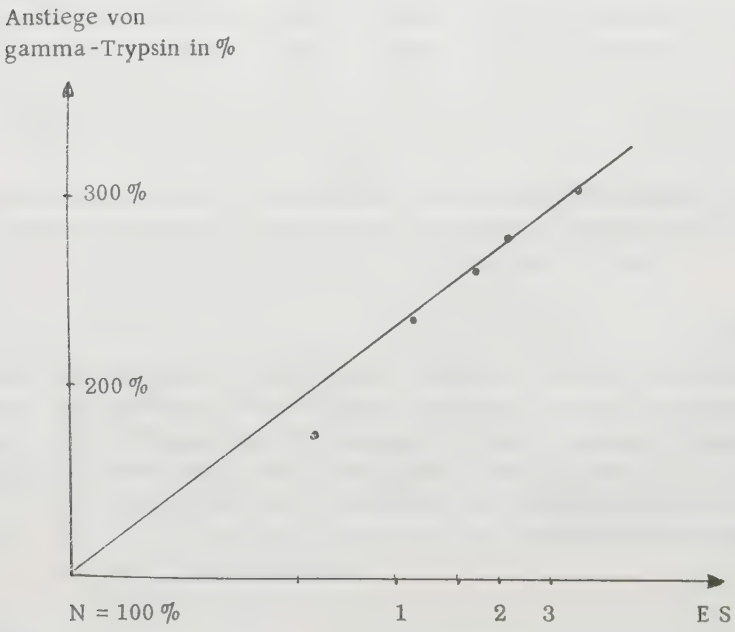

Abb. 1: Abhängigkeit der Trypsinabgabe von der Sekretindosis (n = 20)

Sekretin + Pankreozymin: Es wurde die Wirkung von 2 E Sekretin mit d. r eines Mischreizes, bestehend aus 2E Sekretin und 3E Pankreozymin, auf die Saft- und Enzymabgabe des Pankreas verglichen (s. Tab. 6). Nach Mischreiz trat im Vergleich zum Sekretinreiz eine signifikante Erhöhung der Trypsinausschüttung auf. Die Saftmengen waren nicht signifikant erhöht.

Nüchternsekretion		2E S		2E S + 3E P	
Saft (ml)	Trypsin (gamma)	Saft(ml)	Trypsin (gamma)	Saft(ml)	Trypsin
0,28	447	0,35	1110	0,50	2247

Tab. 6: Vergleich eines Sekretinreizes mit einem Mischreiz (Sekretin + Pankreozymin). 30 min. -Fraktionen. (n = 7)

Galle:

Zur Untersuchung der Wirkungsweise der Galle auf die Pankreassekretion wählten wir Trockengalle, ein aus Rindergalle hergestelltes, leicht resorbierbares Präparat mit folgender Zusammensetzung:

59 %	Gallensäuren als Cholsäure berechnet und als Natriumsalze vorliegend (ca. 20 % Glykocholsäure, ca. 30 % Taurocholsäure, ca. 10 % Desoxycholsäure)
2,8 %	Eiweiß
2,6 %	Gesamtstickstoff
0,12 %	Bilirubin
0,53 %	Cholesterin

In folgender Versuchsreihe applizierten wir nach 60 min. Nüchternsekretion verschiedene Trockengalle-Dosen (TG), gelöst in 1 ml physiologischer NaCl-Lösung, intraduodenal und ließen sie 5 min. einwirken. Die 60 min. -Fraktionen nach TG-Reiz wurden mit den 60 min. -Fraktionen der Nüchternsekretion verglichen. Wie aus den Mittelwerten aus Tab. 7 ersichtlich ist, bewirkte TG bei dieser Versuchsanordnung weder einen Saft- noch Enzymanstieg.

Zeit in min.		60	60	60	60	60	60	60
		Nü	0,04g TG	Nü	0,08g TG	Nü	0,1g TG	Nü
Saft (ml)	$\bar{x}$	0,67	0,64	0,57	0,72	0,63	0,8	0,8
Trypsin (gamma)	$\bar{x}$	85	84	81	81	83	82	123

Tab. 7: Mittelwerte von Saft und Trypsin nach intraduodenalen Gaben von Trockengalle (n = 6).

Auch durch intrajejunale Gaben von Trockengalle konnte kein Effekt erzielt werden (siehe Tab. 8).

Zeit in min.		60	60	60	60	60	60	60
		Nü	0,05g TG	Nü	0,1 g TG	Nü	0,2 g TG	Nü
Saft (ml)	$\bar{x}$	0,6	0,6	0,67	0,88	0,73	0,9	0,65
Trypsin (gamma)	$\bar{x}$	164	157	155	59	76	116	62

Tab. 8: Mittelwerte von Saft- und Trypsin nach intrajejunaler Gabe von Trockengalle (n = 3).

Galle in Kombination mit Sekretin:

Vergleicht man die Wirkung von TG mit der Basalsekretion so wird dieser Vergleich durch die große Schwankungsbreite der Basal- bzw. Nüchternsekretion unmöglich gemacht. Bei der Untersuchung der Sekretinwirkung stellten wir aber fest, daß der Vc der Reizantwort auf Sekretin gegenüber dem Vc der Nüchternsekretion bedeutend geringer war. Deshalb verglichen wir bei 20 Tieren die TG-Wirkung mit den Reizantworten auf Sekretin wie folgt:

Zeit in min.	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	Nü	2E S	Nü	2E S	Nü	2E S + TG	Nü	2E S + 3 EP	Nü

Die erste Sekretingabe dient zur Ausschwemmung der Enzyme aus den Pankreasgängen, dem "washing out". Den zweiten Sekretinwert verglichen wir mit dem darauffolgenden Sekretin-TG-Reiz (2E S + 0,1 g TG in 1 ml physiolog. NaCl). Während der Sekretininjektion wurde zur Kontrolle 1 ml physiolog. NaCl-Lösung intraduodenal appliziert. Dieses Volumen entspricht der gelösten Trockengalle.

Saftmenge: Die Saftmengen wiesen nach STG-Reiz gegenüber dem zweiten Sekretinreiz Anstiege von durchschnittlich 25 % auf, die jedoch nicht signifikant waren (siehe Tabelle 9). Nach SP-Reiz erhielten wir die gleichen Anstiege wie nach STG.

	Nü	S^I	Nü	S^{II}	Nü	STG	Nü	SP	Nü
$\bar{x}$	0,35	0,41	0,35	0,41	0,39	0,52	0,46	0,52	0,46
2 sigma-Bereich	0,19-0,52	0,19-0,63	0,14-0,56	0,23-0,58	0,18-0,59	0,22-0,83	0,19-0,73	0,21-0,83	
Vc	23%	26%	29%	21%	26%	28%	29%	30%	

Tab. 9: Mittelwerte der Saftabgaben bei Ratten nach Sekretin, STG und SP und ihr Vc. (n = 20).

Trypsin: Verglichen mit dem zweiten Sekretinreiz, war nach STG-Reiz die Trypsinmenge im Gegensatz zum Saft signifikant höher. Auch nach SP-Reiz konnten gegenüber dem zweiten Sekretinreiz signifikante Anstiege festgestellt werden, nicht jedoch gegenüber STG-Reiz.
Der Vc der Nüchternsekretion ist größer als der Vc der Reizantwort auf Sekretin, STG oder SP. (siehe Tab. 10).

	Nü	S^{I}	Nü	S^{II}	Nü	STG	Nü	SP	Nü
$\bar{x}$	631	1672	808	1532	845	1980	1135	2319	1253
2 sigma-Bereich	10-1621	530-2814	0-2172	440-2614	0-2011	770-3066	0-2515	1015-3623	43-2463
Vc	83%	34%	80%	34%	62%	30%	62%	28%	48%
				P < 0,05		P > 0,05			
				P < 0,05					

Tab. 10: Mittlere Trypsinabgaben bei Ratten nach Sekretin, STG und SP und ihr Vc. (n = 20). Trypsin in gamma/30 min.

Bei 12 Versuchstieren prüften wir die TG-Wirkung ohne den "washing out"-Effekt zu berücksichtigen, indem wir also den ersten Sekretinwert mit dem darauf folgenden STG-Reiz verglichen. Dabei stellten wir auch hier fest, daß die Trypsinausschüttung nach STG-Reiz signifikant höher war als nach Sekretin (siehe Tab. 11).

	Nü	S	Nü	STG	Nü
$\bar{x}$	720	1271	903	1950	1205
2 sigma-Bereich	0-2300	379-2162	0-2007	26-3874	0-3369
Vc	110%	35%	61%	48%	90%
		P < 0,05			

Tab. 11: Mittlere Trypsinabgaben (gamma/30 min.) bei Ratten nach Sekretin und STG und ihr Vc. (n = 12)

Dosisabhängigkeit von Galle:

Wir konnten bei 20 Tieren, von denen je 5 mit verschiedenen TG-Dosen gereizt wurden, eine Abhängigkeit der Trypsinabgabe von der Dosis ermitteln.

Da die Schwankungsbreite der Trypsinausschüttung von Tier zu Tier sehr groß war, hielten wir es für sinnvoll, von jedem Tier den prozentualen Anstieg von STG gegenüber dem zweiten Sekretinwert zu ermitteln, wobei diese als 100 % gesetzt wurde. Die so errechneten Mittelwerte sind in Tab. 12 angegeben.

	2E S	0,05g TG +2E S	0,1g TG + 2E S	0,2g TG + 2E S	0,3g TG + 2E S
		n = 5	n = 5	n = 5	n = 5
Saft	100 %	120%	114%	128%	153%
Trypsin	100 %	124%	137%	141%	149%

Tab. 12: Dosisabhängigkeit der Pankreassekretion von TG. Prozentuale Anstiege von Saft und Trypsin nach verschiedenen TG-Dosen bei einer Sekretinstandarddosis von 2E.

Die graphische Darstellung von Trypsin (siehe Seite 24) in einer Dosis-Wirkungskurve (Abb. 2) zeigt, daß die prozentuale Steigerung des Trypsins dem Logarithmus der TG-Dosis proportional ist.

Die Saftabgabe zeigte diese Abhängigkeit nicht.

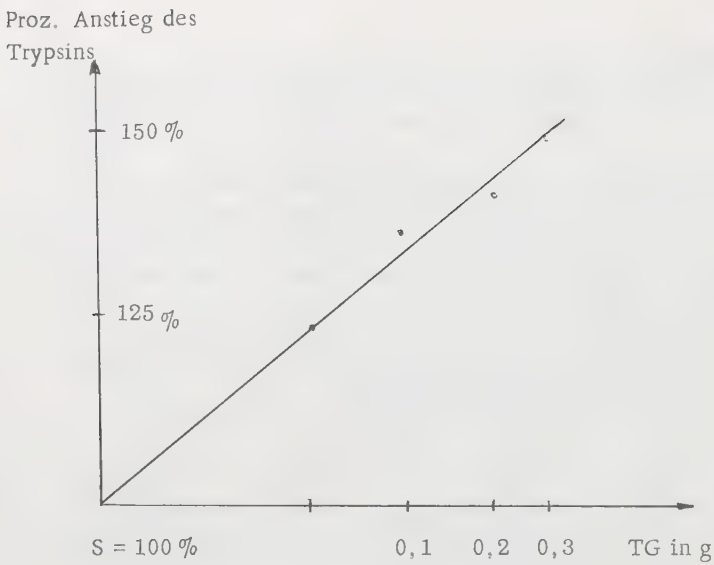

Abb. 2: Abhängigkeit der Trypsinausschüttung von der TG-Dosis (n = 20)

b) KATZEN

Nüchternsekretion: Katzen weisen keine meßbare Nüchternsekretion auf.

Sekretin:
Die Reizantwort auf Sekretin ist bei verschiedenen Tierarten unterschiedlich. Bei parallel laufenden Versuchen am Schwein (30) konnte man mit 3/4E S /kg Körpergewicht eine Saftmenge von 6 ml/Std. im Durchschnitt gewinnen. Die Mittelwerte des Trypsins lagen bei 550 gamma/Std. Im Gegensatz dazu waren bei Katzen 10E S /kg Körpergewicht notwendig, um eine durchschnittliche Saftmenge von 4 ml/Std. zu erzielen.

Bei 20 Versuchstieren haben wir die Wirkung von zwei gleichen Sekretinreizen, die im Abstand von 60 min. erfolgten, miteinander verglichen. Es wurden jeweils 30E S injiziert. Diese Sekretinmenge entspricht etwa 10E S /kg Körpergewicht, da alle Tiere ein annähernd gleiches Körpergewicht von 3 kg aufwiesen.

	60	60	60	60	60	60	60	60
	30E S	30E S	30E S	30E S	30E S	30E S	30E S	30E S
	Saftmenge (ml)		Trypsin (gamma)		Lipase (mg)		Amylase (g)	
$\bar{x}$	4,24	3,52	4503	3476	258	188	1,7	1,23
Vc	53%	43%	59%	49%	75%	48%	70%	66%

Tab. 13: "Washing out" - Effekt des Sekretin bei Katzen. (n = 20)

Es ergab sich (siehe Tab. 13), daß die Saftmengen und der Enzymgehalt nach dem ersten Sekretinreiz höher lagen als die des zweiten. Außerdem waren der Vc des 1. Sekretinwertes sowohl für Saft als auch für Enzyme höher als der des zweiten. Diese Ergebnisse bestätigen den "washing out"-Effekt des Sekretins.

Die Sekretion nach Sekretingabe hört nach 45 min. vollständig auf, wobei 85-90 % der Saftmenge in den ersten 30 min. sezerniert werden. In Abb. 3 ist der Saftfluß nach Sekretingabe in Abhängigkeit von der Zeit graphisch dargestellt.

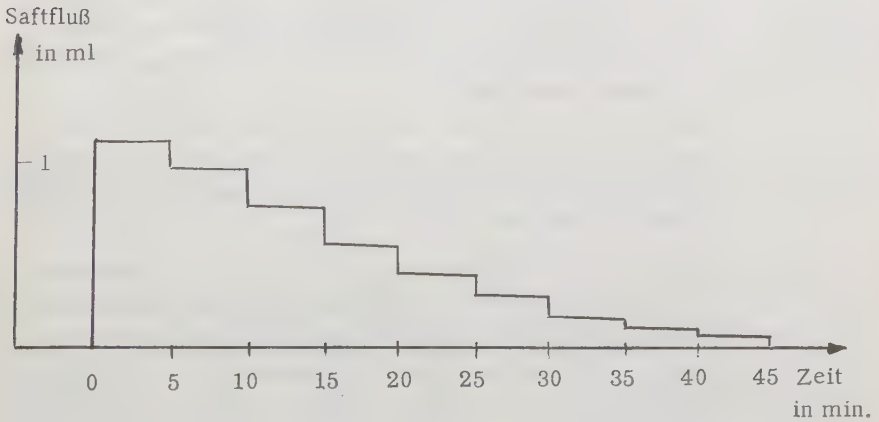

Abb. 3: Saftfluß nach Sekretin in Abhängigkeit von der Zeit. (n = 9).

Galle und Pankreozymin:

Trockengalle und Pankreozymin wurden, ähnlich wie bei den Versuchen

an Ratten, in Kombination mit Sekretin gegeben. Die Wirkung der Mischreize STG bzw. SP wurde mit der von Sekretin wie folgt verglichen:

Zeit (min)	30	30	30	30	30	30	30	30
	30E S	Nü	30E S	Nü	30E S +1g TG	Nü	30E S +30EP	Nü

Die erste Sekretingabe dient dem "washing out". Den zweiten Sekretinreiz verglichen wir mit dem darauffolgenden STG-Reiz (30E S + 1g TG). Während der Sekretininjektion wurde zur Kontrolle 10 ml physiologische NaCl-Lösung intraduodenal appliziert. Dieses Volumen entspricht der gelösten Trockengalle. Bei allen Katzenversuchen wurde die Galle der Tiere durch Drainieren des Ductus choledochus nach außen abgeleitet und der Gallenfluß gleichzeitig mit dem Pankreassekret gemessen (siehe Methodik).

Bei Untersuchungen, die an 6 Tieren durchgeführt wurden, konnte folgendes festgestellt werden.

Saftmenge: Nach STG konnte im Vergleich zum zweiten Sekretinreiz ein mäßiger Saftanstieg beobachtet werden, keiner jedoch nach SP-Reiz (siehe Tabelle 14).

Enzymabgabe: Die Sekretion aller drei Enzyme, Trypsin, Lipase und Amylase, war nach STG-Reiz im Vergleich zum zweiten Sekretinreiz signifikant höher. ($P < 0,05$). Die Anstiege betrugen etwa 80 % (s. Tabelle 14 und Abb. 4).
Nach SP-Reiz stiegen alle drei Enzyme im Vergleich zum zweiten Sekretinwert um über 200 %. Diese Anstiege waren sowohl gegenüber Sekretin als auch STG signifikant höher (siehe Tabelle 14 und Abb. 4).

Da wir nach jedem Reiz zwei 30 min. -Fraktionen gesammelt haben, konnten wir feststellen, daß sowohl nach Sekretin als auch nach STG und SP über 90 % der Saft- und Enzymmengen bereits in den ersten 30 Minuten ausgeschüttet werden (siehe Tabelle 14).

Die absoluten Werte der Enzymabgabe zeigten von Tier zu Tier große Schwankungen. Wir hielten es daher für sinnvoll, bei jedem Tier die relativen Verhältnisse der Enzyme nach S^{II}- STG- und SP-Reiz miteinander zu vergleichen und daraus die durchschnittlichen prozentualen Anstiege nach

STG- und SP-Gaben gegenüber der Sekretininjektion zu berechnen, wobei S^{II} als 100 % angenommen wurde. Die so errechneten Mittelwerte zeigten gegenüber den Mittelwerten der absoluten Zahlen einen geringeren Vc (s. Tabelle 15)

Zeit (min)		30	30	30	30	30	30	30	30
		S^{I}	Nü	S^{II}	Nü	STG	Nü	SP	Nü
Saftmenge (ml)	$\bar{x}$	3,0	0,5	2,7	0,42	3,8	0,44	2,3	0,4
	Vc	51%	33%	56%	24%	45%	6%	24%	9%
Trypsin (gamma)	$\bar{x}$	3426	229	2930	183	5005	486	10261	310
	Vc	62%	17%	54%	38%	54%	72%	45%	66%
Lipase (mg)	$\bar{x}$	154	10	152	8	264	22	515	13
	Vc	51%	53%	42%	25%	35%	49%	39%	56%
Amylase (g)	$\bar{x}$	1,85	0,15	1,6	0,15	2,32	0,3	3,85	0,17
	Vc	89%	68%	80%	57%	77%	86%	62%	63%

Tab. 14: Mittlere Saft- und Enzymabgaben bei Katzen nach Sekretin (30E), STG (30E S + 1g TG) und SP (30E S + 30E P) und ihr Vc. (n = 6).

	STG			SP		
	Trypsin	Lipase	Amylase	Trypsin	Lipase	Amylase
Anstieg	71%	73%	45%	248%	271%	140%
Vc	54%	35%	77%	45%	39%	62%

Tab. 15 a: Prozentualer Anstieg der Mittelwerte der Enzymsekretion und ihr Vc nach SP und STG im Vergleich zum Sekretinreiz.

	STG			SP		
	Trypsin	Lipase	Amylase	Trypsin	Lipase	Amylase
Anstieg	77%	85%	78%	278%	272%	214%
Vc	15%	30%	47%	34%	30%	47%

Tab. 15b: Mittlerer prozentualer Anstieg der Enzymsekretion und ihr Vc nach SP und STG bei den verschiedenen Tieren im Vergleich zum Sekretinreiz.

Bicarbonatabgabe: Nach Sekretin, STG und SP ändert sich die Bicarbonatabgabe nicht (Tabelle 16).

	S^{I}	S^{II}	STG	SP
$\bar{x}$	0,45	0,42	0,43	0,45

Tab. 16: Bicarbonatabgabe (m val/l) bei Katzen nach Sekretin, STG und SP (n = 12)

pH-Wert: Bei unserer pH-Wert-Bestimmung mittels Indikatorpapier konnten wir im Pankreassaft keine Änderung des pH-Wertes nach STG und SP, verglichen mit Sekretin, feststellen.
Der pH-Wert lag bei 8,5.

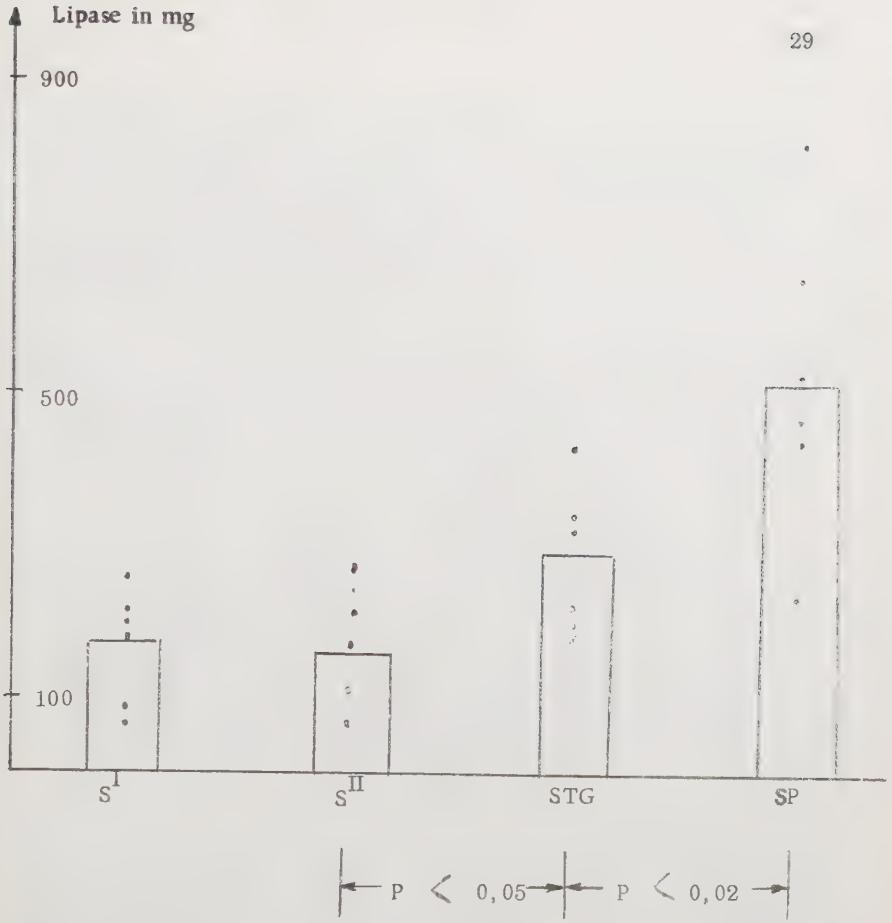

Abb. 4: Mittlere Lipasemengen (mg/Std.) bei Katzen nach Sekretin (30E), STG (30E S + 1g TG) und SP (30E S + 30E P). (n = 6)

Dosisabhängigkeit von Trockengalle:

Mittels 3 Versuchstieren konnten wir eine von der TG-Dosis abhängige Saft- und Enzymausschüttung feststellen. Dabei verabreichten wir jedem Tier verschiedene TG-Dosen im Abstand von je einer Stunde wie folgt:

Zeit (min)	60	60	60	60	60
	30E S	30E S	30E S + 0,375g TG	30E S + 1,5gTG	30E S +3gTG

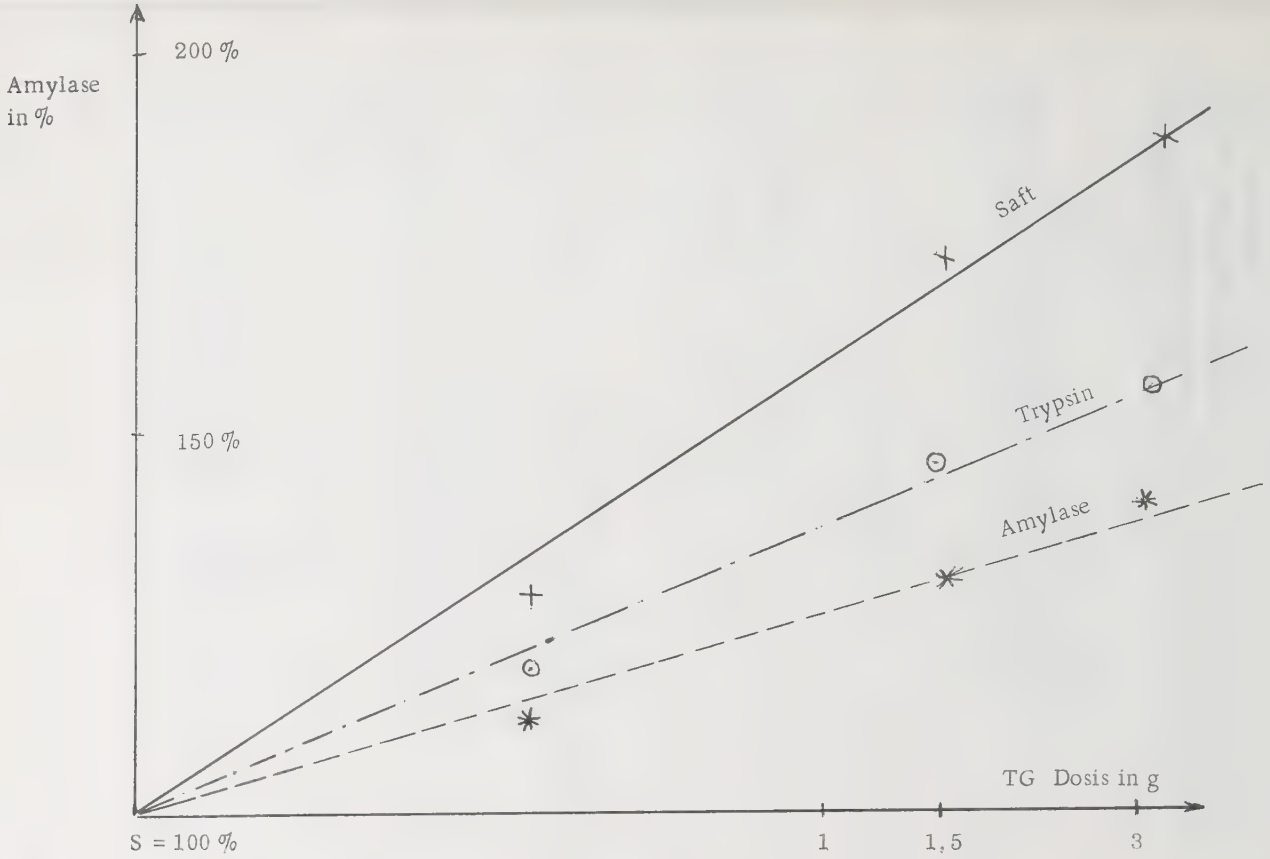

Abb. 5: Abhängigkeit der Saft- und Enzymabgabe von der TG-Dosis (n = 3).

Auch hier haben wir, wie oben erwähnt, von jedem Tier die prozentualen Anstiege der einzelnen TG-Dosis gegenüber dem zweiten Sekretinwert errechnet und die daraus resultierenden Mittelwerte verwandt.
Es ergab sich, wie aus der graphischen Darstellung der Mittelwerte in einer Dosis-Wirkungskurve in Abb. 5 ersichtlich ist, daß die Anstiege von Saftmenge und Enzymen dem Logarithmus der TG-Dosis proportional sind.

Wirkung intraduodenaler Gaben von Eigengalle auf die Pankreassekretion:

Nach intraduodenalen Gaben von 10 ml Eigengalle konnten, wie aus Tab. 17 ersichtlich ist, gleiche Saft- und Enzymanstiege erzielt werden wie nach Trockengalle.

	30E S	30E S + 10 ml EG
Saft (ml)	3,2	4,0
Trypsin (gamma)	5300	9934
Lipase (mg)	200	300

Tab. 17: Mittlere Saft- und Enzymabgaben bei Katzen nach Sekretin und Sekretin + Eigengalle (= EG). (n = 4)

Wirkung von intravenösen Decholingaben auf die Pankreassekretion:

Kuroyanagi konnte beim Hund, wie bereits erwähnt, eine vermehrte Abgabe von Pankreassekret erzielen, indem er 200 mg Decholin pro kg Körpergewicht i.v. injizierte. Bei diesen Versuchen war der Ductus cysticus ligiert. In der folgenden Versuchsreihe haben wir 3 Tieren gleiche Decholinmengen pro kg Körpergewicht gegeben. Unsere Versuchsanordnung unterscheidet sich von der Kuroyanagi's dadurch, daß die Galle durch Drainieren des Ductus choledochus abgeleitet wurde. Auf diese Weise sollte eine stimulierende Wirkung des Decholins auf die Pankreassekretion auf Grund gesteigerter Cholerese ausgeschlossen und seine direkte Wirkung auf das Pankreas untersucht werden.

Zeit (min)	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	S^{I}	S^{II}	S+ Decholin	S	S	S+ Decholin	S	S	S+ Decholin	S	S
Saft (ml)	6,2	3,9	5,6	6,7	7,1	5,9	6,2	6,7	6,5	6,1	5,7
Trypsin (gamma)	5395	1561	3360	3472	3912	5053	3273	2743	3903	3441	2392
Amylase (g)	1,8	0,5	0,8	0,9	0,33	0,7	0,6	0,34	0,5	0,8	0,3

Tab. 18: Mittlere Saft- und Enzymabgaben bei Katzen nach i.v.-Gaben von 200 mg Decholin/kg Körpergewicht bei einer Sekretin-Standard-Dosis von 30 Einheiten. (n = 3).

Wie aus Tab 18 ersichtlich ist, applizierten wir dreimal im Abstand von je drei Stunden eine gleiche Decholinmenge von 200 mg pro kg Körpergewicht. Sie wurde 5 min. nach Sekretingabe verabreicht. Zwischen den Decholingaben wurde zweimal im Abstand von 60 min. Sekretin allein gegeben.
Nach dem ersten Decholinreiz erzielten wir gegenüber dem zweiten Sekretinwert einen durchschnittlichen Saftanstieg von etwa 45%, einen Trypsinanstieg von über 100% und einen Amylaseanstieg von etwa 60%. Die Wirkung des 2. Decholinreizes lag in Bezug auf Saft und Enzyme höher als die des ersten. Alle auf Decholingabe folgenden Sekretinreize erzielten eine wesentliche höhere Wirkung als der zweite Sekretinreiz, so daß man eine verlängerte Stimulierung des Pankreas durch Decholin annehmen muß.

Wirkung von Sekretin, STG, SP und Decholin auf die Cholerese:
In unseren Versuchen wurde die Galle durch Drainieren des Ductus choledochus separat abgefangen und ihre Menge gemessen. Da wir den Gehalt des Sekretes bezüglich Bilirubin, Gallensäuren usw. nicht bestimmt haben, können wir nur eine Aussage über die hydrocholeretische Wirkung der Sekretionshormone Sekretin und Pankreozymin, sowie von Trockengalle und Decholin machen.

Nüchternsekretion	Sekretin	STG	SP	S + Decholin
$\bar{x}$ = 0,8	$\bar{x}$ = 1,9	$\bar{x}$ = 2,7	$\bar{x}$ = 2,6	$\bar{x}$ = 1,9
n = 20	n = 40	n = 27	n = 9	n = 14

Tab. 19: Mittlerer Gallenfluß (ml/Std.) nach Sekretin-, STG-, SP- und Decholin-Reiz. n = Zahl der Reize.

Wie aus Tabelle 19 ersichtlich ist, steigert Sekretin die Cholerese gegenüber der Nüchternsekretion um über 100% STG und SP dagegen um über 200 %. Decholin kombiniert mit Sekretin steigerte die Cholerese bei unseren Untersuchungen nicht stärker als Sekretin. Nach Pankreozymin beobachteten wir in den meisten Fällen einen starken Gallenblasenreflex, der Fluß der Blasengalle dauerte durchschnittlich 5 - 10 min. Nach Sekretin und STG-Gaben konnte nur in etwa 20% aller Injektionen ein Gallenblasenreflex beobachtet werden, der jedoch im allgemeinen nicht so stark war wie nach

SP. Nach Decholin war kein Gallenblasenreflex sichtbar.
Nach allen Reizen nahm die Choleresе imLaufe von 6 Stunden um ca. 50% ab.

DISKUSSION

a) RATTEN:

Nüchternsekretion:

Unsere Untersuchungen der Nüchternsekretion bestätigen die Angaben von Hirsch et al. (20). Sowohl die Saft- als auch die Enzymabgabe wiesen Variationskoeffizienten von mehr als 90% auf. Auch wenn man den Verlauf der Sekretion über Stunden verfolgte, ließ sich kein konstantes Sekretionsniveau erreichen.

Als Ursache für diesen Befund kommt in Betracht:

1) Eine unterschiedliche Narkosetiefe. Das Pankreas wird bekanntlich nerval und humoral stimuliert. Durch die Narkose wird die nervale Komponente der Pankreassekretion gehemmt. Bei ungleicher Narkosetiefe müßte daher eine unterschiedliche Hemmung der Pankreasfunktion erfolgen.
2) Die mechanische Reizung des Pankreas durch die Operation. Je nach den anatomischen Verhältnissen wird das Pankreas durch die operativen Manipulationen in verschiedenem Maße gereizt. Darauf kann die stark schwankende Basalsekretion zum Teil beruhen.
3) Zu den bisher genannten möglichen Ursachen kommt noch die biologische Schwankungsbreite zwischen den einzelnen Individuen.

Sekretion nach Sekretinreiz:

Die von Delcourt (8) und Christodoulopoulos (6) beschriebene Abhängigkeit der Saftabgabe des Pankreas von der Sekretindosis können wir mit unseren Ergebnissen nicht bestätigen. Möglicherweise beruht diese Diskrepanz darauf, daß wir nicht reines Pankreassekret, sondern eine Mischung aus Pankreassaft und Galle für unsere Untersuchungen verwandten.

Auffallend war das Verhalten der Trypsinabgabe nach steigenden Sekretindosen. Die Enzymmenge stieg proportional dem Logarithmus der Sekretindosis. Dieser Befund widerspricht allen Angaben in der Literatur.

Er kann eventuell auf einer Verunreinigung des Präparates beruhen.

Laut Angabe der Hersteller enthält 1 Ampulle Sekretin ca. 3 - 4 E Pankreozymin. Bekannt ist weiter, daß auch Histamin und Insulin in dem Sekretinpräparat nachweisbar sind.

Bei einer großen Zahl der Ratten konnten wir feststellen, daß nach dem 1. Sekretionsreiz höhere Saft- und Enzymmengen gemessen werden als

nach erneuter Sekretininjektion im Abstand von 60 min. Auch war die Schwankung der 1. Reizantwort größer als nach den folgenden Reizen. Diese Befunde dürften auf den "washing out" - Effekt des Sekretin zurückzuführen sein. Dieser Begriff wurde von Agren und Lagerlöf (1a) geprägt und besagt, daß durch einen hydrokinetischen Reiz mit Sekretin in den Pankreasgängen liegende Enzyme ausgeschwemmt werden und dadurch eine höhere Enzymabgabe des Pankreas nach dem 1. Sekretinreiz vorgetäuscht wird. Demnach reicht bei diesen Tieren die Basalsekretion nicht aus, die in Ruhe produzierten Enzyme vollständig in das Duodenum gelangen zu lassen.

TG-Reiz: Bei der Untersuchung der Wirkung intraduodenal verabreichter Trockengalle, erwies es sich als ungünstig, die Basalsekretion zum Vergleich heranzuziehen, da deren Schwankungsbreite zu groß war und ihr Verlauf über einen längeren Zeitraum sich als irregulär erwies. Statt dessen wurde die Sekretion nach dem 2. Sekretinreiz zum Vergleich herangezogen. Während dieses Zeitraumes trat kein "washing out"-Effekt mehr auf, und sowohl Saft- als auch Enzymabgabe des Pankreas zeigten Variationskoeffizienten von ca. 20 %. 60 Minuten später intraduodenal verabreichte Rindergalle ließ Enzymmenge und Saftabgabe um bis zu 70 % ansteigen. Diese Sekretionssteigerung durch Rindergalle ist deutlich geringer als beim Menschen (11). Forell et al. (13) diskutierten einen nervalen Wirkungsmechanismus der Trockengalle über cholinergische Fasern. Es konnte daher die relativ geringe Sekretionssteigerung durch dieses Präparat bei unseren Versuchen damit erklärt werden, daß durch die Narkose der Parasympathicotonus der Tiere stark gedämpft ist und die Wirkung eines cholinergischen Reizes abgeschwächt ist.
Diese Theorie würde auch erklären, daß nach den Hormonen Sekretin/Pankreozymin eine sehr viel stärkere Sekretionsantwort beobachtet wurde, als nach Trockengalle, während beim wachen Menschen die Sekretion des Pankreas nach beiden Reizen fast identisch ist (12).
Die Wirkung der Trockengalle auf die Enzymabgabe der Bauchspeicheldrüse ist dem Logarithmus der Dosis proportional. Dieser Befund läßt auf eine pharmakologische Dosiswirkungskurve schließen.

b) KATZEN:

Sekretin:
Im Gegensatz zu den Ratten wiesen Katzen keine basale Pankreassekretion in Ruhe auf und es waren relativ hohe Gaben von Sekretin notwendig, um einen ausreichenden Saftfluß der Drüse zu gewährleisten (10 E S /kg).

Selbst diese hohen Dosen vermögen das Pankreas nur für ca. 30 min. zur Sekretion anzuregen. Da die in Ruhe produzierten Enzyme wegen des ungenügenden Saftflusses nicht in das Duodenum gelangen können, findet sich nach Sekretininjektion ein ausgeprägter "washing out"-Effekt.
Der Befund, daß Katzen sehr viel Sekretin im Vergleich zu anderen Tieren zur Anregung der Sekretion benötigen läßt darauf schließen, daß bei den verschiedenen Spezies die Wirkung des Hormons starke Unterschiede aufweist.

Pankreozymin:

Eine Kombination von Sekretin mit Pankreozymin erbrachte keine weitere Steigerung der Saftabgabe der Drüse, während die Enzymausschüttung um mehr als 200 % anstieg. Diese Reizanordnung war bei unseren Untersuchungen die wirksamste und ermöglichte die stärkste Pankreassekretion.

Trockengalle:

Wie schon bei den Ratten, sahen wir auch bei Katzen eine Steigerung der Pankreassekretion durch intraduodenale Verabreichung von Trockengalle, wenn gleichzeitig Sekretin infundiert wurde. Der Anstieg war aber auch bei dieser Tierart sehr viel geringer als beim Menschen (11); die Ursache dafür dürfte, wie schon diskutiert, auf der Narkose beruhen, die den Tonus des Parasympathicus senkt und cholinergische Reize in ihrer Wirksamkeit stark hemmt.
Die Wirkung der Trockengalle auf Saft- und Enzymabgabe der Bauchspeicheldrüse ist auch bei Katzen dem Logarithmus der Dosis proportional.

Die intraduodenale Gabe von eigener Galle bei gleichzeitiger Sekretininjektion führte bei den Katzen zu einem ähnlichen Sekretionsverlauf wie nach Trokkengallengabe. Damit besteht also kein deutlicher Unterschied in der Wirkung von Galle verschiedener Spezies.

Decholin:

Zur weiteren Klärung des Wirkungsmechanismus der Galle auf die Pankreassekretion wurde Katzen Decholin intravenös verabreicht und die Galle durch einen Drain abgeleitet. Auf diese Weise konnten nur die im Blut kreisenden Salze auf das Pankreas wirken, während eine Wirkung gesteigerter Cholerese im Duodenum ausgeschlossen war. Decholin in Kombination mit Sekretin steigerte die gesamte Pankreassekretion im Vergleich zu einer vorausgegangenen Sekretininjektion um mehr als 100%. Dieser steigernde Effekt blieb auch während nachfolgender Sekretingaben, die im Abstand von 60 min. erfolgten, über mehr als 2 Stunden erhalten. Es muß also angenommen werden, daß Decholin auf dem Blutwege das Pankreas beeinflußt. Möglicherweise

wird das Potential der Zellmembranen verändert und die Ausschüttung der Enzyme erleichtert.
Wiederholte Decholininjektionen im Abstand von 3 Stunden ließen die Pankreassekretion noch weiter ansteigen. Man kann daraus schließen, daß die Wirkung der ersten Injektion in diesem relativ langen Zeitraum noch nicht abgeklungen war und sich die Wirkung der zweiten Decholingabe addiert.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wird die Wirkung von Sekretin, Pankreozymin, Galle und Decholin auf die Pankreassekretion bei Ratten und Katzen untersucht.

1) Nüchternsekretion:
Bei 69 Ratten stellten wir fest, daß sowohl Saft- als auch Trypsinabgabe der Nüchternsekretion von Tier zu Tier große Schwankungen aufwiesen. Bei Katzen konnte keine Nüchternsekretion beobachtet werden.

2) Sekretin:
Bei 20 Ratten konnte eine von der Sekretindosis abhängige Trypsinausschüttung nachgewiesen werden, wobei diese dem Logarithmus der Sekretindosis proportional war.
Bei Ratten und Katzen erzielte die 1. Sekretininjektion eine höhere Saft- und Enzymausschüttung als eine 2. Sekretingabe, die 60 min. später erfolgte. Dieses Ergebnis bestätigt den "washing out"-Effekt des Sekretins.

3) Sekretin + Galle:
Die Wirkung dieses Mischreizes wurde mit der von Sekretin verglichen. Dabei war bei Ratten und Katzen die Enzymabgabe gegenüber Sekretin signifikant erhöht. Bei beiden Versuchstieren war die Enzymausschüttung von der TG-Dosis abhängig und ihrem Logarithmus proportional. Katzen zeigten diese Abhängigkeit auch in Bezug auf Saftmenge.
Intraduodenale Gaben von Eigengalle zeigten eine ähnliche Wirkung wie Trockengalle.

4) Decholin:
Nach intravenösen Gaben von Decholin konnten gleiche Saft- und Enzymanstiege wie nach Trockengalle beobachtet werden.

5) Sekretin + Pankreozymin:
Ein SP-Reiz bewirkte, verglichen mit einem Sekretinreiz, bei beiden Versuchstieren maximale Enzymanstiege.
Bei Ratten stieg Trypsin um 100 %; bei Katzen: Trypsin um 278%, Lipase um 272 % und Amylase um 214%. Die dem Pankreozymin zugeschriebene Stimulierung der ekbolischen Funktion des Pankreas sehen wir hiermit bestätigt. Bei Ratten waren die Enzymmengen nach SP-Reiz im Vergleich mit denen nach Sekretin signifikant erhöht. Bei Katzen war die Enzymabgabe zusätzlich signifikant höher als nach STG.

6) Sekretin steigert die Cholerese um 100%, STG und SP um über 200%, während Decholin sich bei Katzen nicht als starkes Choleretikum erwies.

Herrn Professor Dr. M. M. Forell möchte ich für die Überlassung des Themas und für die Anregungen während der Durchführung der Untersuchungen meinen besonderen Dank aussprechen.

Herrn Dr. Stahlheber bin ich für seine wertvollen Hinweise und Ratschläge zu Dank verpflichtet, ebenso Herrn Dr. Otte für seine Hilfe bei der Korrektur der Arbeit.

Herrn cand. med. G. Klein und B. Mayer möchte ich für ihre wesentliche Mithilfe bei der technischen Durchführung der Versuche danken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank den Damen des Labors, Frau Stahlheber und Fräulein Grohrock.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Affolter, H., Piller, M. und Gubler, A.: Gastroenterologia 101, 247, 1964

1a) Agren und Lagerlöf: Acta Med. Scand. Vol. XC, Gasc. 1-111, 1930

2) Anderson, M.C., Müller, J.M., Synder, D.O.: Am.J. Dig. Dic. 5, 8, 1960

3) Babkin, B.P. Secretory Mechanism of the Digestive Gland. 2. Auflage. New York 1950

4) Bayliss, W.H. et Starling, E.H.: Physiology 28, 325, 1902

5) Bratton, A.C. and Marshall, E.K. jr.: J. Biol. Chem. 128, 537, 1939

6) Christodoulopoulos, J.B., Jacobs, W.H. et Klotz, A.P.: Amer. J. Phys. 201, 1020, 1961

7) Crider, J.O. and Thomas, J.E.: Amer. J. Physiol. 141, 731, 1944

8) Delcourt, A.: Ann. Soc. Roy. Scienas Nat. et Med. Bruxelles 14, 193, 1961

9) Diller, W.F. und Petzel, H.: Wirkung zweier Choleretika beim Menschen. Aus der Inn. Abt. des Stadtkrankenhauses Rüsselsheim.

10) Doubilet, H., Fischmann, L.: Amer. J. Gastr. 35, 5, 1961

11) Forell, M.M., Stahlheber, H. und Scholz, F.: Dtsch. med. Wschr. 25, 1128, 1965

12) Forell, M.M., Stahlheber, H.: Klinische Wochenschrift, 44. Jahrgang, 20. Heft, 15. Okt. 1966, 1184-1189

13) Forell, M.M. Stahlheber, H.: Münch. Med. Wschr. 109, S. 1054, 1967

14) Friedman, M.H. et Thomas, J.E.: J. Lab. and Clin. Invest. 35, 366, 1950

15) Grossman, M.J.: Physiol. Rev. 30, 33, 1950

16) Grossman, M.J.: Nervous and hormonal regulation of Pancreatic secretion. Cibo Foundation Symposium on the Exogene Pancreas. London, W I, 208, 1962

17) Grossman, M.J., Janowitz, H.D., Raltson, H. and Kim, K.S.: The effect of secretin on the bile formation in man. Gastroenterology 12, 133, 1949

18) Harper, A.A.: Gastroenterology 36, 386, 1959

19) Harper, A.A. et Raper, H.S.: J. Physiol. 102, 115, 1943

20) Hirsch, G.C., Junqueira. L.C.U., Rotschild, H.A. und Dohi, S.R.: Die Pankreassaftsekretion bei der Ratte. Pflüger Archiv 264, 78, 1957

21) Ivy, A.C.: Gastroenterology 3, 54, 1944

22) Ivy, A.C., Farell, J.I. and Lueth, H.C.: Amer. J. Physiol. 82, 27, 1927

23) Ivy, A.C., Oldberg, E.: Amer. J. Physiol. 86, 599, 1928

24) Jorper, E. et Mutt, V. Gastroenterology 36, 377, 1959

25) Jorper, E., Mutt, V., Jonson, G. ,Tholin, L. and Sundman, L.: The effect of secretin on the bile flow. Gastroenterology 45, 786, 1961

26) Kalser, M.H. and Grossman, M.I.: Gastroenterology 26, 189, 1954

27) Kuroyanagi, Y., Chiles, T. and Necheles, H.: Amer. J. Physiol. 203, 241, 1962

28) Levin, R.J. : Thesis University of Liverpool.

29) Lin, T.M. and Ivy, A.C. : Amer. J. Physiol. 189, 361, 1957

30) Mayer, B. : Dissertation, München 1968

31) Nachlaß, M.M. and Selligman, A.M. : J. Biol. Chem. 181, 343, 1939.

32) Riedel, A. und Wünsch, E. : Hoppe Seylers Zschr. phys. Chem. 316, 61, 1959.

33) Roman, W. and Favilla, S. : Enzymologia XXVI, 17, 1963.

34) Schön, H., Rässler, B. und Alter, J. : Clin. Chem. Acta 7, 57, 1962

35) Schön, H., Rässler, B. und Henning, N. : Klin. Wschr. 39, 217, 1961

36) Scribner, B.H. and Caiouette, J.C. : J. Amer. Med. Ass. 155, 644, 1954.

37) Thistlelweite, J.R. : The effect of banthine, vagotomy and subtotal gastrectomy upon pancreatic secretion. Surg. Gun. Obs. 93, 1951.

38) Thomas, R.J. and Crider, J.C. : J. Pharmacol. exp. Ther. 87, 81, 1946.

39) Wang, C.C. and Grossman, M.I. : Amer. J. Physiol. 154, 358, 1951.

40) Werner, B. and Mutt, V. : Pancreatic response in man to injection of highly purified secretin and of pancreozymin. Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest. 6, 228, 1954.

LEBENSLAUF

Am 25. Dezember 1938 wurde ich als drittes Kind des Kaufmanns Musa Hattar und seiner Ehefrau Nabiha Hattar, geb. Tadrus in Salt/Jordanien geboren.

Vom Jahre 1945-49 besuchte ich die Volksschule "Latin Convent" zu Salt. 1949 zog meine Familie nach Amman um. Dort trat ich im September 1949 in das National Patriarchal College ein und verließ dieses im Juni 1956 mit dem Reifezeugnis.

Im Jahre 1958 kam ich nach Deutschland und immatrikulierte mich im Wintersemester 1958/59 an der Technischen Hochschule München für die Fachrichtung Maschinenbau.

Im Wintersemester 1962/63 wechselte ich mein Studienfach und schrieb mich an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München ein. Hier legte ich im Sommersemester 1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Wintersemester 1964/65 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach Abschluß von 6 klinischen Semestern legte ich am 31. Juli 1968 das Staatsexamen ab.